

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**RASAGILINA SERAN FARMA**

(Rasagilina)

**Seran Farma**

**Numero di AIC: 043902**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per Rasagilina Seran Farma. Esso spiega come Rasagilina Seran Farma è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare Rasagilina Seran Farma.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Rasagilina Seran Farma i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È Rasagilina Seran Farma E A COSA SERVE?**

Rasagilina Seran Farma è un medicinale contenente il principio attivo rasagilina ed è disponibile in compresse contenenti 1 mg di principio attivo.

Rasagilina Seran Farma è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Azilect, già autorizzato in Italia con procedura centralizzata. L’*European* *Public Assessment Report* (EPAR) di Azilect può essere consultato sul sito dell’Agenzia Europea dei medicinali (*European Medicinal Agency* – EMA) (<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid>).

Rasagilina Seran Farma si usa nel trattamento della malattia di Parkinson. Può essere usato con o senza Levodopa (un altro medicinale usato per trattare la malattia di Parkinson).

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Rasagilina Seran Farma?**

Rasagilina Seran Farma può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La dose raccomandata è di una compressa al giorno.

Il medicinale non deve essere assunto da pazienti con gravi problemi al fegato, non è adatto per pazienti con problemi non gravi al fegato e non è raccomandato nei bambini.

Le compresse vanno assunte con un po’ di acqua anche indipendentemente dai pasti.

**3) COME FUNZIONA Rasagilina Seran Farma?**

Rasagilina Seran Farma, il cui codice ATC è N04BD02, contiene il principio attivo rasagilina che aiuta ad aumentare e mantenere costanti i livelli di dopamina nel cervello che con la malattia di Parkinson diminuiscono a causa della perdita di cellule che producono la dopamina in alcune aree del cervello. La dopamina è una sostanza del cervello responsabile del controllo dei movimenti.

**4) COME È STATO STUDIATO Rasagilina Seran Farma?**

Poiché Rasagilina Seran Farma è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Azilect. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Rasagilina Seran Farma?**

Rasagilina Seran Farma è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ Rasagilina Seran Farma E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 10-12 ottobre 2016, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Azilect, i benefici di Rasagilina Seran Farma sono superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (A).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI Rasagilina Seran Farma ?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a Rasagilina Seran Farma.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Rasagilina Seran Farma**

L’11 maggio 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Rasagilina Seran Farma.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Rasagilina Seran Farma, si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 23.03.2016.

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a Seran Farmal’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Rasagilina Seran Farma l’11 maggio 2017.

Rasagilina Seran Farma può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(1) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Rasagilina Seran Farma è un medicinale generico contenente il principio attivo rasagilina, presente nel medicinale di riferimento Azilect, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Rasagilina Seran Farma, il cui codice ATC è N04BD02, contiene il principio attivo rasagilina che fa parte della categoria dei farmaci antiparkinsoniani (inibitori delle monoaminoossidasi).

La rasagilina ha dimostrato di essere un potente ed irreversibile inibitore selettivo delle MAO-B, che può determinare un aumento dei livelli extracellulari di dopamina nello striato. L’aumento dei livelli di dopamina ed il conseguente aumento dell’attività dopaminergica possono essere responsabili degli effetti benefici osservati con rasagilina nei modelli di disfunzione motoria su base dopaminergica.

Rasagilina Seran Farma è indicato nel trattamento della malattia di Parkinson sia in monoterapia (senza levodopa) sia come terapia in associazione (con levodopa) nei pazienti con fluttuazioni di fine dose.

Poiché Rasagilina Seran Farma contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Azilect, è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Rasagilina Seran Farma e quelli del medicinale di riferimento Azilect, autorizzato in Italia.

Lo studio di bioequivalenza è stato condotto in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP).

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatorie europee competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. E’ stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

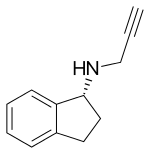
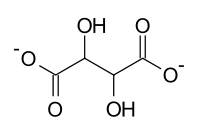
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Rasagilina Seran Farma contiene principi attivi noti presenti in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO RASAGILINA TARTRATO**

Nome chimico: (*R*)-*N*-(prop-2-ynyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-amine tartrate.

Struttura:

Formula molecolare: C12H13N\*C4H6O6

Peso molecolare: 246.28 g/mol

CAS: [[136236-51-6](http://www.chemicalbook.com/Search_EN.aspx?keyword=136236-51-6)]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca

Solubilità:molto poco solubile in isopropanolo, poco solubile in etanolo, leggermente solubile in metanolo, solubile in dimetilsolfossido.

Polimorfismo: rasagilina non mostra polimorfismo

Il principio attivo rasagilina cloridrato non è presente in Farmacopea Europea; il produttore proposto ha presentato un ASMF.

La sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e intermedi di sintesi.

I materiali e i reagenti utilizzati nella sintesi sono di qualità adeguata.

I materiali, gli intermedi, i reagenti utilizzati nella sintesi non sono di origine umana, biologica o geneticamente modificata. Sono state fornite prove adeguate della struttura isolata. Tutte le potenziali impurezze note sono state identificate e caratterizzate.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllate con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento primario è costituito da doppia sacca di polietilene.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 4 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Rasagilina Seran Farma è disponibile in compresse contenenti 1 mg di principio attivo.

Le compresse sono rotonde, biconvesse, di colore bianco.

Gli eccipienti sono calcio fosfato diidrato dibasico, amido di mais, amido pregelatinizzato, silice colloidale anidra, acido stearico, talco.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea.

Nessun eccipiente è di origine animale. Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

Lo scopo era quello di ottenere un medicinale bioequivalente al medicinale di riferimento Azilect autorizzato in Italia.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di dissoluzione e al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento. I dati sono soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per il prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

Rasagilina Seran Farma è confezionato in blister di poliammide/alluminio/PVC/alluminio. Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 1 anno con conservazione a temperatura non superiore a 30°C.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Rasagilina Seran Farma è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Rasagilina Seran Farma dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Rasagilina Seran Farma contiene un principio attivo noto già usato nel trattamento della malattia di Parkinson: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Azilect è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Rasagilina Seran Farma è indicato nel trattamento della malattia di Parkinson sia in monoterapia (senza levodopa) sia come terapia in associazione (con levodopa) nei pazienti con fluttuazioni di fine dose.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA /(<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Tossicologia**

La tossicologia di rasagilina è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di rasagilina è ben conosciuta. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Rasagilina Seran Farma contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento Azilect autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di Rasagilina Seran Farma e quelli del medicinale di riferimento Azilect autorizzato in Italia.

Lo studio era caratterizzato da un appropriato disegno ed è stato condotto in accordo ai principi GCP. Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinale di riferimento.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, controllato, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover condotto su 42 volontari sani, di entrambi i sessi, con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di 7 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 12 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici dei due principi attivi sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite per lo studio sono state: Cmax, AUC0-t,, AUC0-∞, tmax, t½ e AUC estrapolata. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmax, AUC0-t,, AUC0-∞, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

42 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 41 soggetti hanno completato lo studio e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio 9 soggetti hanno mostrato eventi avversi possibilmente correlati al trattamento. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

Gli eventi avversi sono stati simili tra medicinale test e medicinali di riferimento.

*Parametri farmacocinetici*

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **RASAGILINA** | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 4243.29 | 3961.71 | 107.41 | 101.26 – 113.94 % |
| **AUC0-∞** | 4297.75 | 4013.18 | 107.40 | 101.29 – 113.87% |
| **Cmax** | 5618.34 | 5450.25 | 103.26 | 90.89 – 117.30% |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*

I risultati degli studi di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità di 80-125%, in accordo con le linee guida correnti.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di Rasagilina Seran Farma sono ben conosciuti.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

E’ stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di Rasagilina Seran Farma.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | * Ipotensione ortostatica; * Sindrome serotoninergica; * Disordini del controllo degli impulsi; * Aumento degli effetti indesiderati o riduzione dell’effetto terapeutico di rasagilina quando usata in associazione a antidepressivi (SSRIs, SNRIs e antidepressivi triciclici), inibitori degli enzimi epatici, inibitori delle MAO; * Sindrome dopaminergica o aggravamento di discinesia preesistente quando rasagilina è utilizzata in associazione a levodopa; * Allucinazioni e comportamenti psicotici; * Uso in pazienti con compromissione epatica |
| Rischi importanti potenziali | * Crisi ipertensiva quando rasagilina è assunta contemporaneamente a cibi contenenti tiramina; * Cancro della pelle (melanoma e non); * Effetti indesiderati gravi quando rasagilina e utilizzata in associazione con petidina, inibitori delle MAO e farmaci simpatico-mimetici (come i decongestionanti nasali orali contenenti efedrina e pseudoefedrina). |
| Informazioni mancanti | * Popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni); * Gravidanza e allattamento. |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di Rasagilina Seran Farma sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Rasagilina Seran Farma è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. i risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di Rasagilina Seran Farma è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Lo studio di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che Rasagilina Seran Farma e il medicinale di riferimento Azilect autorizzato in Italia sono bioequivalenti.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).